

# **Einfluss kindlicher Adipositas auf die EKG-Parameter der kardialen Repolarisation und elektrischen Inhomogenität**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:  
Anja Liebold  
04.07.1990 / Dresden

angefertigt an:  
Universität Leipzig - Herzzentrum  
Klinik für Innere Medizin / Kardiologie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig

Betreuer:  
Prof. Dr. med. habil. Ingo Dähnert / PD Dr. med. habil. Christian Paech

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.11.2021

*Nicht die Glücklichen sind dankbar.*

*Es sind die Dankbaren, die glücklich sind.*

– Francis Bacon

**Meinen Liebsten gewidmet.**

# **Bibliografische Zusammenfassung**

Anja Liebold

Einfluss kindlicher Adipositas auf die EKG-Parameter  
der kardialen Repolarisation und elektrischen Inhomogenität

Universität Leipzig, Dissertation

43 S., 58 Lit., 6 Abb., 7 Tab., 4 Anlagen

## **Referat:**

Adipositas im Kindes- & Jugendalter ist mit dem Auftreten zahlreicher Komorbiditäten und einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit im Erwachsenenalter assoziiert.

Dabei konnten Studien bei Erwachsenen einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer verlängerten kardialen Repolarisation sowie dem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod zeigen.

Ziel dieser Arbeit war es nun, die Auswirkungen von Adipositas im Kindes- & Jugendalter auf die kardiale Repolarisation zu untersuchen.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Adipositas bei sonst gesunden Kindern zu einer verlängerten frequenzkorrigierten QT-Zeit im Rahmen der altersbezogenen

Normalwerte führt, mit einer deutlicheren Ausprägung bei weiblichen Probanden.

Zudem ergab die Auswertung der Daten, dass eine Korrelation mit einer kardialen elektrischen Inhomogenität besteht, die das Risiko für arrhythmische Ereignisse

erhöhen könnte. Damit kann diese Studie einen wichtigen Beitrag zur

kardiovaskulären Risikoevaluierung adipöser Kinder und Jugendlicher leisten.

# **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1 Einführung.....	4
1.1 Adipositas im Kindes- & Jugendalter.....	4
1.2 Erregungsbildung und –leitung am Herzen .....	8
1.3 Laborwerte .....	12
1.4 Fragestellung.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.1.1 LIFE child .....	14
2.2 Studienpopulation.....	16
2.3 Elektrokardiografie .....	17
2.3.1 EKG-Aufzeichnung.....	17
2.3.2 EKG-Analyse .....	17
2.4 Sonstige Messgrößen .....	19
2.5 Statistische Analysen .....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Allgemeine Probandencharakteristika .....	21
3.2 EKG-Parameter der kardialen Repolarisation .....	22

3.2.1 BMI-Abhängigkeit.....	22
3.2.2 Geschlechtsabhängigkeit .....	24
4 Diskussion .....	27
4.1 Ziel der Arbeit .....	27
4.2 Kernaussagen .....	27
4.3 Diskussion der Ergebnisse .....	27
4.3.1 Ableitung und Messwerte .....	27
4.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	28
4.3.3 Fettverteilungsmuster.....	31
4.3.4 Hormon-/Geschlechtsabhängigkeit .....	31
4.4 Antworten auf die Fragestellung (1.4) .....	33
4.5 Limitationen .....	34
5 Zusammenfassung .....	35
Literaturverzeichnis .....	37
Anlagen .....	I
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....	I
Curriculum vitae .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Publikationen.....	II
Danksagung .....	III

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
BMI	Body-Mass-Index in $\text{kg/m}^2$
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
EKG	Elektrokardiogramm
kg	Masseinheit Kilogramm
m	Größeneinheit Meter
QT <sub>c</sub>	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QT <sub>disp</sub>	QT-Dispersion (Inhomogenität der Ventrikelrepolarisation)
SCD	Sudden Cardiac Death (plötzlicher Herztod)
SDS	Standard Deviation Score (Standardabweichung)
Tab.	Tabelle
T <sub>pe</sub>	T-peak-to-end (Zeitintervall von Spitze der T-Welle bis zum Schnittpunkt des absteigenden Schenkels mit der isoelektrischen Linie)
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 – Komorbiditäten der Adipositas (Ebbeling et al. 2002).....	7
Abb. 2 – Ionenverteilung im Ruhepotential.....	8
Abb. 3 – Erregungsbildungs- & -leitungssystem.....	9
Abb. 4 – Nomenklatur EKG .....	10
Abb. 5 – Geschlechterverteilung innerhalb der Studiengruppen.....	24
Abb. 6 – Estradiol- und Testosteronspiegel (alle Probanden).....	25

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland nach nationalen und internationalen Referenzsystemen.....	4
Tabelle 2 - Einteilung der Gewichtsklassen anhand des BMI.....	6
Tabelle 3 - Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden .....	16
Tabelle 4 - Probandencharakteristika .....	21
Tabelle 5 - EKG-Parameter schlank vs. adipös .....	23
Tabelle 6 - Korrelation der Parameter der kardialen Repolarisation mit Parametern kindlicher Adipositas (gesamte Kohorte). ....	24
Tabelle 7 - Unterschiede der EKG-Parameter zwischen weiblichen und männlichen Probanden (gesamte Kohorte) .....	26



# 1 Einführung

## 1.1 Adipositas im Kindes- & Jugendalter

Seit den 1980er-Jahren kam es zu einem deutlichen Anstieg der **Prävalenz** von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in direktem Zusammenhang mit zunehmendem Alter der Kinder, niedrigem sozioökonomischem Status und Migrationshintergrund der Familien <sup>1,2</sup>. Ein weiterer Anstieg seit den 2000er-Jahren blieb in den jüngsten Untersuchungen aus. Eher hält sich die Zahl der übergewichtigen (15%) und adipösen (6%) Kinder in Deutschland auf einem stabil hohen Niveau <sup>3,4</sup>, bisweilen sogar mit einem Rückgang der Prävalenz in den jüngeren Altersgruppen bis zu 12 Jahren <sup>5</sup>. Nach internationalen Referenzen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der International Obesity Task Force (IOTF) liegen die Prävalenzen für Übergewicht und teilweise auch für Adipositas in Deutschland jedoch deutlich höher (Tabelle 1).

**Tabelle 1 - Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland nach nationalen und internationalen Referenzsystemen. WHO (Weltgesundheitsorganisation), IOTF (International Obesity Task Force) <sup>6</sup>**

	Kromeyer-Hauschild	WHO	IOTF
Übergewicht	15,4%	26,3%	19,3%
Adipositas	5,9%	8,8%	4,7%

Die **Genese** der Adipositas beruht im Wesentlichen auf einem Ungleichgewicht von Energiezufuhr und Energieverbrauch des Individuums. Das permanente Angebot schnell verfügbarer, energiedichter Nahrungsmittel und eine zunehmende alltägliche körperliche Inaktivität beispielsweise durch lange Bildschirmzeiten vor elektronischen Medien begünstigen eine übersteigerte Energieaufnahme bei gleichzeitig vermindertem Energieverbrauch <sup>7</sup>. Darüber hinaus spielen in diesem multifaktoriellen

Geschehen genetische, hormonelle, soziale und psychische sowie weitere individuelle Komponenten wie die Einnahme von Medikamenten eine Rolle <sup>8</sup>. Wenn durch diese unterschiedlichen Mechanismen der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse ein statistisch festgelegtes, potentiell gesundheitsgefährdendes Maß übersteigt, spricht man von Übergewicht bzw. Adipositas. Da sich dieser Anteil nur aufwändig bestimmen lässt, hat sich im klinischen Alltag zur **Definition** der Adipositas der Body-Mass-Index durchgesetzt, der vor allem in den oberen Bereichen eine deutlichere Korrelation mit dem Körperfettanteil aufweist <sup>9</sup>. Er gibt das Verhältnis von Körpergewicht relativ zur Körpergröße an und wird aus dem Quotienten des Körpergewichtes in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Meter berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{(\text{Größe (m)})^2}$$

Hierbei handelt es sich jedoch um eine alters- und geschlechtsspezifische Größe, da sich während der kindlichen Entwicklung das Verhältnis der Masseanteile – Körperwasser, Knochen, Fett, Muskulatur – zueinander und des Gewichtes zur Körpergröße mehrfach ändert <sup>10,11</sup>. Zur Objektivierung von Messgrößen im Kindes- und Jugendalter ist es daher erforderlich, die erhobenen Daten in Referenzbereiche einzuordnen. Dies geschieht mithilfe von Perzentilenkurven. Sie geben auf das Geschlecht und die entsprechende Altersgruppe bezogen an, wie sich die anthropometrischen Daten prozentual in einer Population verteilen.

Mithilfe von BMI-Perzentilen lässt sich im Kindes- und Jugendalter eine Zuteilung zum jeweiligen Ausmaß des Körpergewichtes bezogen auf die Körpergröße und somit ein Anhalt für den Körperfettanteil erreichen. Für deutsche Kinder wird zur individuellen Diagnostik die Verwendung der Perzentilen nach Kromeyer-Hausschild

et al. <sup>12,13</sup> empfohlen. Eine internationale Referenz dient dem Bezug zur globalen Entwicklung <sup>14</sup>.

Die Einteilung erfolgt in Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas (Tab. 2).

**Tabelle 2 - Einteilung der Gewichtsklassen anhand des BMI – während man bei Erwachsenen die absoluten BMI-Werte zur Referenz heranzieht, bedient man sich bei Kindern und Jugendlichen der Perzentilen des BMI.**

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Erwachsene</b>	<b>BMI-Perzentile Kinder</b>	<b>Ausprägung</b>
<18,5	<10. (<3./<1.)	Untergewicht (ausgeprägtes/extremes)
18,5 – 24,9	10. – 89,9.	Normalgewicht
25 – 29,9	90. – 97.	Übergewicht
30 – 39,9 (30-34,9 / 35-39,9)	97. – 99,5.	Adipositas (Grad I / II)
≥40	>99,5.	Adipositas permagna

Zur Abschätzung der Fettverteilung und insbesondere der intraabdominellen

Fettmasse ist im Kindesalter zudem der Taillenumfang geeignet <sup>15</sup>.

Adipositas ist bereits im Kindes- und Jugendalter mit zahlreichen **Komorbiditäten** assoziiert, die man bislang vorwiegend dem höheren Erwachsenenalter zuordnete – unter ihnen orthopädische (Gon-, Koxarthrose, Epiphysiolysis Capitis Femoris), metabolische (gestörte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hyperurikämie), pulmonale (Asthma bronchiale), hepatische (nicht-alkoholbedingte Fettleberekrankung, Steatohepatitis) und besonders kardiovaskuläre (Artherosklerose, koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus) Erkrankungen bis zum metabolischen Syndrom <sup>16–18</sup>. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die häufigsten Komorbiditäten:

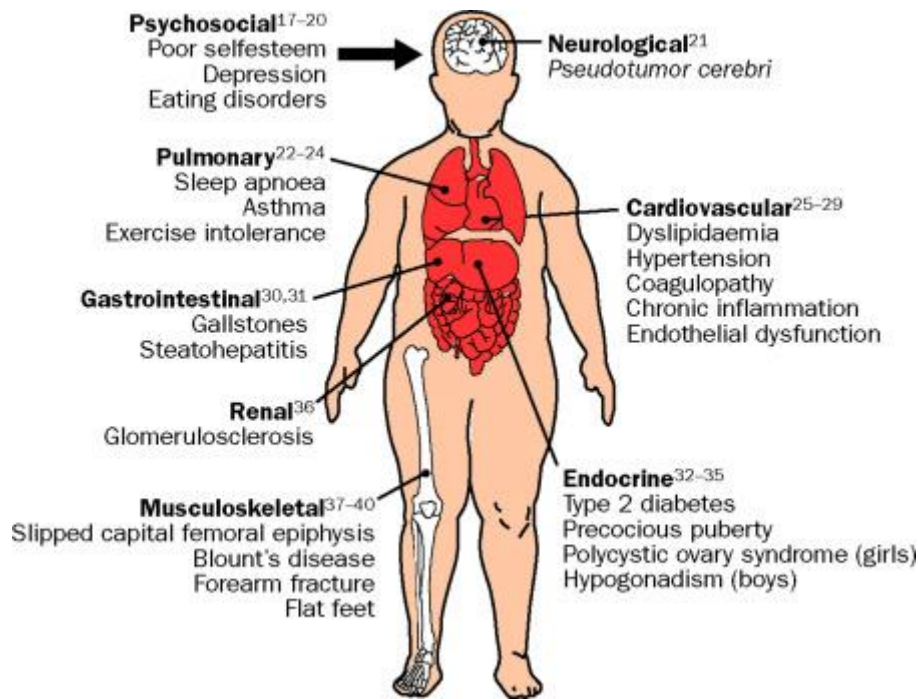


Abb. 1 – Komorbiditäten der Adipositas <sup>17</sup>

Sie führen einerseits zu einem Anstieg der Mortalität bei den Betroffenen <sup>19</sup>, andererseits mithin zu erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem <sup>20</sup>.

Studien zu den kardiovaskulären Komorbiditäten beziehen sich in überwiegendem Maße auf das Erwachsenenalter. Hier konnte eine Assoziation zwischen Adipositas und einer verlängerten kardialen Repolarisation sowie einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod gezeigt werden <sup>21,22</sup>. Strukturelle und funktionelle kardiovaskuläre Veränderungen bei Adipositas können sich jedoch bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren und sich durch Blutdruckerhöhung <sup>23</sup>, Zunahme der linksventrikulären Masse und Wanddicke mit reduzierter systolischer und diastolischer Kapazität <sup>24,25</sup>, eingeschränkter endothelialer Funktion und Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems besonders mit Reduktion der parasympathischen Anteile <sup>26-28</sup> äußern.

## 1.2 Erregungsbildung und –leitung am Herzen

Mithilfe des **Elektrokardiogramms** (EKG) lassen sich elektrophysiologische Veränderungen der Erregungsausbreitung am Herzen darstellen und Hinweise für das Risiko ventrikulärer Arrhythmien finden.

Es erfasst die örtlichen und zeitlichen Potentialdifferenzen aller Herzmuskelzellen in Summe an der Körperoberfläche zur Darstellung der elektrischen Herzaktivität. Die abgeleitete Spannung entsteht infolge eines transmembranösen Ionenstroms, der auch im nicht erregten Zustand der Herzmuskelzelle einen Ionengradienten durch ungleiche Verteilung innerhalb und außerhalb der Zellmembran aufbaut und somit das **Ruhemembranpotential** generiert.

Wesentlich bedingt und beeinflusst wird es durch Kalium- ( $K^+$ ) und Natrium-Ionen ( $Na^+$ ), sowie Chlorid- ( $Cl^-$ ), Calcium- ( $Ca^{2+}$ ) und organische Anionen ( $A^-$ ), die im Ruhezustand eine negative Ladung des Zellinneren bewirken (Abb. 2).

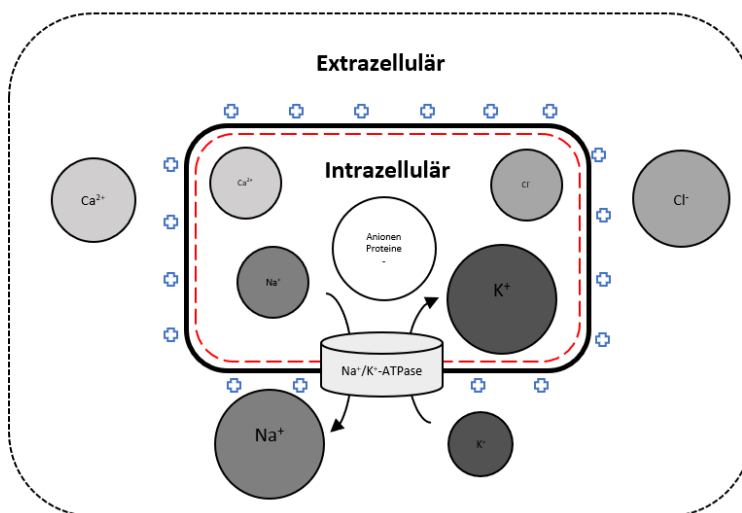
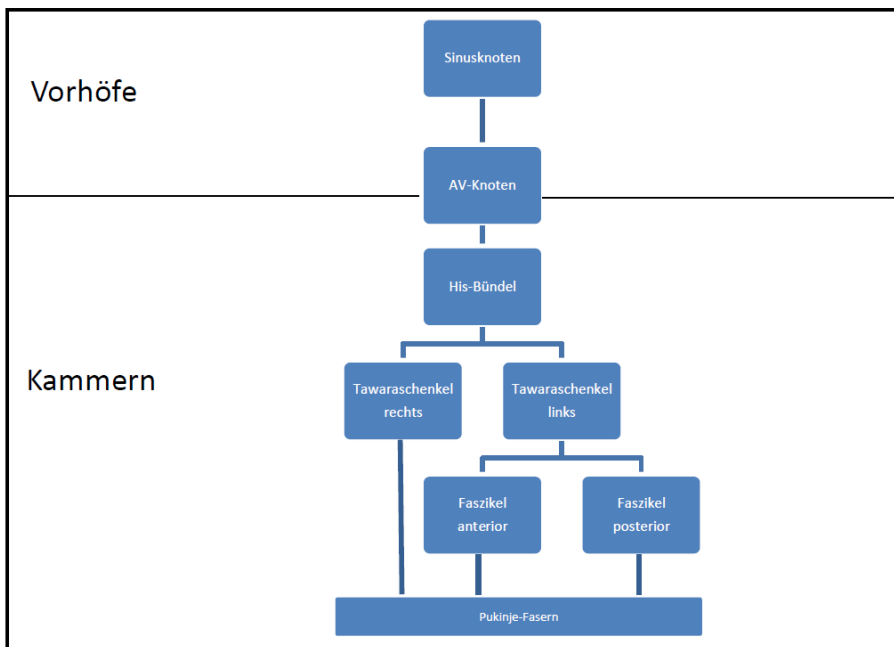


Abb. 2 – Ionenverteilung im Ruhepotential

Sie alle unterliegen einem *elektrischen* Gradienten aufgrund ihrer Teilchenladung, einem *chemischen* Gradienten aufgrund der Brownschen Molekularbewegung und Einflüssen der *selektiven Permeabilität* der Zellmembran sowie der unterschiedlichen Ionenkanalverteilung. Neben diesen passiven Mechanismen sind auch aktive

Prozesse, wie der Ionentransport durch die Natrium-Kalium-ATPase gegen den vorherrschenden Konzentrationsgradienten von großer Bedeutung.

Ändert sich der Erregungszustand der Zelle infolge eines Aktionspotentiales ausgehend vom Erregungsbildungssystem (Abb. 3), so kommt es zu einer Änderung der Ionenverteilung und somit zu einer ableitbaren Potentialdifferenz, die sich als – positiver oder negativer – Ausschlag in der EKG-Aufzeichnung widerspiegelt und Einflüssen durch das vegetative Nervensystem <sup>29</sup>, durch die individuelle hormonelle Situation und durch die Einnahme von Medikamenten <sup>30</sup> unterliegt.



**Abb. 3 – Erregungsbildungs- & -leitungssystem**

Die aus der Erregung (Depolarisation) und Erregungsrückbildung (Repolarisation) entstehenden Potentialdifferenzen lassen sich mit Oberflächenelektroden erfassen. Abhängig von der Lage dieser Elektroden können verschiedene räumliche Ebenen der Erregungsausbreitung erfasst werden. Der Verlauf dieser Kurve ist durch eine internationale Nomenklatur definiert (Abb. 4), von der die PQ-Strecke die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen widerspiegelt, die QT-Strecke die Erregungsrückbildung in den Herzkammern.

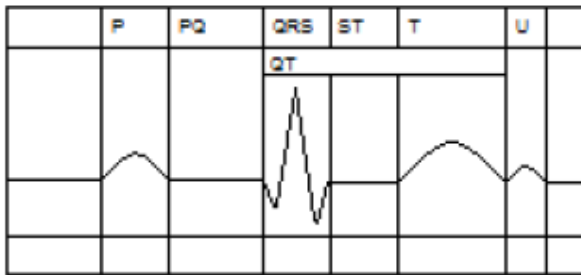


Abb. 4 – Nomenklatur EKG

Um die Veränderungen am EKG durch Adipositas zu detektieren, ist es vonnöten, sich zunächst die elektrophysiologischen **Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter** vor Augen zu führen. So können T-Negativierungen in den Brustwandableitungen, ebenso wie ST-Hebungen oder -Senkungen im Sinne einer frühen Repolarisation einen Normalbefund darstellen. Auch geht die Erregungsbildung nicht zwingend vom Sinusknoten aus, sondern kann dem AV-Knoten oder ektopen Foki entspringen und somit ein Ausbleiben der P-Welle oder einen Wechsel der P-Achsen innerhalb einer Ableitung zur Folge haben. Dies stellt zwar auch im Kindesalter eine Auffälligkeit dar, bleibt hier jedoch häufig ohne Krankheitswert. Bei der Repolarisation stellt eine U-Welle bei Kindern und Jugendlichen einen häufigen und primär nicht pathologischen Befund dar. <sup>31–33</sup>

Um eine genauere Aussage über die Erregungsrückbildung am Herzen und deren Störung mit Risiko ventrikulärer Arrhythmien treffen zu können, haben sich verschiedene **Repolarisationsparameter** etabliert:

#### - QT-Intervall

Das QT-Intervall stellt die Dauer der Erregungsrückbildung in den Herzkammern dar.

- **QT<sub>c</sub>-Zeit**

Da die Repolarisationsdauer frequenzabhängig ist, wird zur allgemeinen Vergleichbarkeit die nach der Herzfrequenz korrigierte QT<sub>c</sub>-Zeit nach der Bazett-

Formel berechnet: 
$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

- **QT-Dispersion QT<sub>d</sub>**

Als Maß für die elektrische Inhomogenität im Sinne der Schwankungen der regionalen Repolarisationsdauer hat sich die QT-Dispersion QT<sub>d</sub> etabliert und ist definiert als Differenz zwischen maximalem und minimalem QT-Intervall einer EKG-Ableitung. Eine Verlängerung dieses Intervalls ist in der Literatur mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität assoziiert <sup>34</sup>.

- **T-peak-to-end-Intervall T<sub>pe</sub>**

Die Strecke zwischen der größten Amplitude einer T-Welle und ihrem Ende reflektiert die transmurale Streuung der Repolarisation. Sie stellt nach Yamaguchi et al. einen möglichen Prädiktor von Torsades-des-Pointes-Tachykardien bei Patienten mit Long-QT-Syndrom dar <sup>35</sup>.

- **T<sub>pe</sub>/QT**

Dieser Quotient stellt den Anteil der räumlichen Streuung am Gesamtprozess der ventrikulären Repolarisation dar.

Sowohl QT als auch QT<sub>c</sub> werden als allgemeine Parameter der kardialen Repolarisation betrachtet, die QT-Dispersion, das T-peak-to-end-Intervall und der T<sub>pe</sub>/QT-Quotient bilden die Parameter der elektrischen Inhomogenität ab. Ihre Verlängerung ist als Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien beschrieben <sup>36,37</sup>.



### **1.3 Laborwerte**

Adipositas birgt das Risiko für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mit erhöhten Blutzucker- und Insulinspiegeln bei gleichzeitig herabgesetzter Insulinsensitivität (vgl. 1.1). Insulin und Glucose wiederum bewirken die vermehrte Aufnahme von Kalium in den Intrazellulärraum über die Aktivierung des Kalium-Protonen-Austauschers mit darauf folgender Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase und Aufnahme von Kalium nach intrazellulär, was besonders an Herzmuskelzellen schwerwiegende Folgen haben kann <sup>38</sup>. Durch Verringerung des Ruhemembranpotentials und der Differenz zwischen diesem und dem Schwellenpotential sowie durch eine erhöhte Dauer des Aktionspotentials mit Verlängerung der relativen Refraktärzeit kommt es zu einer verstärkten Erregbarkeit der Herzmuskelzellen bei abnehmender Überleitgeschwindigkeit. Hierdurch steigt das Risiko für supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien.

Zudem gibt es Hinweise, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardialen Repolarisation gibt, die hormonellen Ursachen geschuldet sind. Allerdings finden sich hierzu in der Literatur unterschiedliche Aussagen bezüglich des Einflusses der Hormone auf die Repolarisation. So zeigen Anneken et al., dass der Estradiolspiegel negativ mit der QT<sub>c</sub>-Zeit korreliert <sup>39</sup>. In anderen Berichten wird kein Unterschied der QT<sub>c</sub> -Intervalldauer bei unterschiedlichen Estradiolwerten oder sogar eine Verlängerung mit steigenden Hormonspiegeln diskutiert. Einigkeit besteht der Literatur zufolge in der Aussage, dass höhere Testosteronspiegel mit einer kürzeren QT<sub>c</sub>-Zeit korrelieren. <sup>40</sup>

## **1.4 Fragestellung**

Bislang gibt es in der Literatur zahlreiche Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer gestörten kardialen Repolarisation mit Verlängerung des QT-Intervalls implizieren <sup>41,42</sup>. Diese Studien beziehen sich jedoch vorwiegend auf Adipositas mit und ohne Begleiterkrankungen im Erwachsenenalter. Hier zeigte sich in der Folge ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod <sup>43</sup>.

Das Anliegen dieser Studie war es nun, den Einfluss kindlicher Adipositas auf die kardiale Repolarisation zu untersuchen und dabei folgende Fragen zu beantworten:

- (1) Korrelieren die Parameter der kardialen Repolarisation mit den allgemein gültigen Indikatoren für Adipositas (BMI, Taillenumfang)?*
- (2) Wenn ja: Gibt es geschlechtsspezifische und/oder altersspezifische Unterschiede im Ausmaß der Korrelation?*
- (3) Lässt sich hieraus ein arrhythmogenes Risiko ableiten?*

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Um die Auswirkungen von Adipositas im Kindes- und Jugendalter auf die Parameter der kardialen Repolarisation zu evaluieren und somit zu einer Risikostratifizierung für kardiale Ereignisse wie den plötzlichen Herztod beitragen zu können, erfolgte eine prospektive, einfach verblindete Kohortenstudie in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen LIFE Child.

#### **2.1.1 LIFE child**

LIFE Child ist Teil des Großforschungsprojektes des LIFE – Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen – der Universität Leipzig. Beteiligt daran sind und waren verschiedene universitäre Einrichtungen, unter diesen das Department für Frauen- und Kindermedizin am Universitätsklinikum Leipzig AöR mit dem Studienteam um Prof. Dr. Wieland Kiess, Prof. Dr. Antje Körner, Prof. Dr. Kai von Klitzing sowie Prof. Dr. Holger Stepan, weitere Einrichtungen des Universitätsklinikums Leipzig AöR (Herzzentrum Leipzig GmbH), der HTWK Leipzig, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung Leipzig sowie der psychologischen Institute der Universität Leipzig, Universität Marburg und Université de Fribourg (Schweiz).

Unterstützt wird dieses Projekt durch das Sächsische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, die Sächsische Bildungsagentur, das Gesundheitsamt Leipzig sowie von niedergelassenen Kinderärzten, Gynäkologen und Hebammen der Stadt Leipzig.

Im Rahmen der Landesexzellenzinitiative wird es finanziert aus Mitteln der Europäischen Union und des Freistaates Sachsen.

Ziel des Projektes sind groß angelegte Längs- und Querschnittstudien zu den häufigsten Zivilisationserkrankungen unserer Gesellschaft bezogen auf die Leipziger Bevölkerung, sowie zu deren Ätiopathogenese und Umwelteinflüssen und dem Zusammenhang mit Lebensereignissen im Kindes- und Jugendalter.

Zu den untersuchten Erkrankungen zählen unter anderem Allergien, Adipositas, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch Störungen der psychischen und physischen Entwicklung.

Bisher wurden in das Projekt inzwischen über 4500 gesunde und bereits erkrankte Kinder im Alter von 0 bis 18 Jahren sowie deren Eltern in der LIFE-Studienambulanz einbezogen. Die Untersuchungen der Kinder und Jugendlichen erfolgen einmal jährlich hinsichtlich ihrer Entwicklung in Bezug auf Physis, Psyche, soziale Faktoren. So werden zum einen Referenzdaten für eine normale Entwicklung gewonnen, zum anderen lassen sich Rückschlüsse auf Risikofaktoren für Zivilisationskrankheiten ziehen und so deren Prävention verbessern.

Die Evaluation schließt Untersuchungen wie Allergietestung, Anthropometrie, Blutentnahmen, Haaranalytik, 3D-Körpervermessung (Bodyscan), Körperzusammensetzung/ Bioimpedanzanalyse, Spirometrie, Motoriktest (für Kinder ab 4 Jahre), Sing- und Sprechstimmenanalytik (Kinder ab 6 Jahre), Urinproben, Videoaufnahmen, Zahnärztliche Untersuchung und Untersuchung des Kausystems ein. Außerdem erfolgt eine gründliche Anamneseerhebung.

## **2.2 Studienpopulation**

Eingeschlossen in die Studie wurden insgesamt 215 Kinder, eingeteilt in eine schlanke und eine adipöse Kohorte (siehe 3.1). Der Grenzwert zur Definition von Adipositas wurde auf  $>1,28$  Standardabweichungen (SDS) des alterskorrigierten BMI festgelegt. Mit einem BMI  $\leq 1,28$  SDS wurden die Kinder als schlank eingestuft.

Die Alterskorrektur des BMI und aller anthropometrischer Daten erfolgte nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) entsprechend der Referenzperzentile für deutsche Kinder und Jugendliche. Alle Daten wurden als korrigiert angegeben, so ist im Folgenden beispielsweise der alterskorrigierte BMI als „korrigierter BMI“ aufgeführt.

Die Probanden waren konsekutiv gesund, in einem Alter von 5 bis 17 Jahren (vollendete Lebensjahre) und nahmen im Zeitraum von 2011 bis 2014 an der LIFE Child Studie des LIFE Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen teil. Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung, pathologischen EKG-Parametern oder Einnahme von Medikamenten, die Auswirkungen auf die QT-Zeit haben können, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Ein- & Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil. Das schriftliche Einverständnis der Eltern zur Teilnahme an der Studie sowie die Genehmigung der Studie durch das Ethikkomitee der Universität Leipzig lagen vor Beginn der Erhebungen vor.

**Tabelle 3 - Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter 6. – 18. Lebensjahr</li><li>- Strukturell gesundes Herz</li><li>- BMI <math>&gt;1,28</math> SDS* (adipös) /</li><li>- BMI <math>&lt;1,28</math> SDS* (Kontrollgruppe)</li></ul> <p>*Alterskorrektur</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Strukturelle Herzerkrankung</li><li>- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die QT- Zeit</li><li>- Pathologische EKG Parameter:<ul style="list-style-type: none"><li>→ Schenkelblockierungen</li><li>→ Vorhofflimmern, Vorhofflattern</li><li>→ Schrittmacherstimulation</li><li>→ Präexzitation</li><li>→ AV- Block <math>&gt; 1</math></li></ul></li></ul>

## **2.3 Elektrokardiografie**

### **2.3.1 EKG-Aufzeichnung**

Jeder Proband erhielt ein standardisiertes 12-Kanal-EKG mit den Extremitätenableitungen nach Einthoven (bipolar – I, II, III) und Goldberger (unipolar – aVR, aVL, aVF) und den unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (V1 - V6), fortlaufend von derselben Fachkraft mit einem General Electrics MAC 5000 aufgezeichnet. Die Frequenzantwort dieses Rekorders liegt bei bis zu 150 Hz. Eine Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s und eine Amplitude von 10 mm/mV wurden eingestellt.

### **2.3.2 EKG-Analyse**

Die elektrokardiografischen Aufzeichnungen wurden jeweils von zwei Ärzten mit umfassender Erfahrung in der Untersuchung pädiatrischer EKGs ausgewertet. Diese Analyse erfolgte verblindet ohne Zugang der Ärzte zu demografischen oder klinischen Daten unter Pseudonymisierung der Probanden.

Die Messung aller Parameter wurde manuell in den Ableitungen II und V5 vorgenommen. Aus der größtmöglichen Anzahl aufeinander folgender Komplexe einer Ableitung wurden folgenden Parameter (Einheit) bestimmt:

→ **PQ-Intervall (ms)**

- Erregungsüberleitungszeit von den Vorhöfen in die Kammern
- *Messintervall*: Beginn P-Welle mit erster Abhebung von der isoelektrischen Linie bis Beginn Q bzw. bei Fehlen einer Q-Zacke bis Beginn R (erneute Abweichung von der isoelektrischen Linie)

→ **QRS-Komplex (ms)**

- Erregungsausbreitung in den Kammern
- *Messintervall*: Beginn Q-Zacke bis Ende S-Zacke

→ **T<sub>pe</sub> (ms)**

- Erregungsrückbildung, transmurale Dispersion
- *Messintervall*: Max. Amplitude der T-Welle bis Ende der T-Welle
- *Messwerte*: min., max., Ø, Dispersion  $T_{pe}-T_d = T_{max} - T_{min}$
- *Bestimmung*: Zur Ermittlung der T<sub>pe</sub> in Millisekunden erfolgte eine Messung von der Spitze (maximale Amplitude) bis zum Ende der T-Welle. Dieses Ende ist definiert als Rückkehr des absteigenden Schenkels zur TP-Strecke, welche die Grundlinie darstellt. War eine klare Abgrenzung der T-Welle aufgrund von Unterbrechungen durch niedrigamplitudige Signale oder durch eine folgende U-Welle nicht möglich, so wurde das Ende der T-Welle ermittelt, in dem eine Tangente an den steilsten Teil der absteigenden T-Welle gelegt und der Schnittpunkt mit der TP-Strecke bestimmt wurde.

→ **QT (ms)**

- Erregungsausbreitung in den Kammern und Erregungsrückbildung
- *Messintervall*: Beginn Q-Zacke bis Ende T-Welle
- *Messwerte*: min.; max.; Ø; Dispersion  $QT_d = QT_{max} - QT_{min}$ ; QT<sub>c</sub>
- *Bestimmung*: Die Frequenzkorrektur des QT-Intervalles (QT<sub>c</sub>) erfolgte mithilfe der Bazett-Formel; sie berechnet sich aus dem Quotienten der QT-Dauer durch die Wurzel des Abstandes zweier aufeinander folgender R-Zacken:  
$$QT_c = QT(ms) / \sqrt{RR(s)}$$
- Dieses RR-Intervall wurde in derselben Ableitung gemessen, in der es dem T<sub>pe</sub>-Intervall unmittelbar vorausging.

→ **T<sub>pe</sub>/QT**

- Verhältnis der transmuralen Streuung der Repolarisation zur gesamten Erregungsausbreitung und -rückbildung über die Ventrikel
- *Bestimmung*: Quotient aus den jeweiligen Mittelwerten innerhalb einer Ableitung

→ **QRS-Winkel (°)**

- Summationsvektor der Erregungsausbreitung in den Kammern

→ **Lagetyp**

- Richtung der elektrischen Herzachse entsprechend des QRS-Winkels im Cabrera-Kreis

→ **Rhythmus**

- Sinusrhythmus, respiratorische Sinusarrhythmie bzw. Sinusbradykardie

→ **HF (s)**

- entsprechend der Geräteangabe übernommen

## **2.4 Sonstige Messgrößen**

→ anthropometrische Daten:

Alter; Geschlecht; Gewicht (in leichter Unterwäsche; gerundet auf 50g; mittels Seca 701, Seca GmbH and Co. KG, Hamburg, Germany); Größe (gerundet auf 0,1 cm; mittels Dr. Keller I-Stadiometer; Längenmesstechnik GmbH Limbach, Limbach-Oberfrohna, Germany); BMI; Umfangsmessungen (mittels Picco-Bandmaß; Hoechstmass Balzer GmbH, Sulzbach, Germany) von Kopf, Hüfte (= größter horizontaler Umfang über den großen Trochanteren), Taille (= schmalster Umfang zwischen Rippenbogen und Oberkante des Beckenkamms)

→ Hip-Waist-Ratio (Waist-to-hip, Waist-to-height):

zur Beurteilung einer evtl. Einflussnahme der Fettverteilung auf die Repolarisation. (z.B. möglicherweise erhöhte epikardiale Fettmasse bei stammbetonter Adipositas)

→ Laborwerte:

Kalium ( $K^+$ ), Insulin, Estradiol, HbA1c, Testosteron  
Außerdem einmalig bei Vorstellung  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  nur zum Ausschluss von Elektrolytimbalancen

→ Anamnese, körperliche Untersuchung:

Zur allgemeinen Evaluation einer sonst normalen Entwicklung und somit Ausschluss sekundärer Einflussgrößen (z.B. erbliche Fettstoffwechselstörung, Operationen) auf die zu bestimmenden EKG-Parameter.

→ Echokardiographie:

Zur Sicherung einer unauffälligen Herzanatomie

→ Blutdruckmessung:

Noninvasive Einzelmessungen zum Ausschluss eines manifesten arteriellen Hypertonus



## **2.5 Statistische Analysen**

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 21.0 verwendet. Für normalverteilte Daten wurde der T-Test für normalverteilte Daten angewendet.

Für die Einflüsse zwischen den kontinuierlichen Variablen und den begleitenden Kenngrößen wie Alter und Geschlecht wurde eine bivariate Korrelation angewendet und der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) erfasst. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt. Somit sind Werte von  $p<0,05$  (zweiseitig) statistisch signifikant.

Die Datenanalyse erfolgte zunächst nur bei schlanken Patienten und anschließend bei der gesamten Kohorte, um systematische Fehler durch Einflussfaktoren auf die kardiale Repolarisation zu vermeiden, die möglicherweise nur bei adipösen Probanden vorkommen. Die dargestellten Daten wurden von der gesamten Kohorte abgeleitet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemeine Probandencharakteristika**

Alle Probanden wurden den gleichen Basisuntersuchungen unterzogen. Die allgemeinen Probandencharakteristika sind in Tab. 4 zusammengefasst.

In dem Kollektiv von insgesamt 215 Kindern wurden anhand der ermittelten BMI-Werte 83 Teilnehmer (38,6%) der schlanken Kohorte zugeordnet. 132 Kinder (61,4%) befanden sich in der Kohorte adipöser Probanden mit einem korrigierten BMI von  $>1,28$  SDS. Die Gruppen wiesen außerdem signifikante Unterschiede in Größe ( $p<0,001$ ) und Gewicht ( $p<0,001$ ), dem Taillenumfang ( $p<0,001$ ) und dem Blutdruck ( $p<0,001$ ) auf mit höheren Werten in der adipösen Kohorte. Allen Teilnehmern gemeinsam waren Serumelektrolytwerte und Blutglucosespiegel im Normbereich für Alter und Geschlecht, sowie ein unauffälliges Echokardiogramm und eine blande Familienanamnese.

**Tabelle 4 - Probandencharakteristika – Alle Werte sind angegeben in Mittelwert ( $\pm 1$  SDS); \* für einen Probanden lagen unvollständige anthropometrische Daten vor, die Auswertung der EKG-Messwerte wurde jedoch in die Studie eingeschlossen**

<b>Kriterium (Einheit)</b>	<b>Schlank n=83</b>	<b>Adipös n=132*</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Geschlecht</i>	<i>Männlich n=39 Weiblich n=44</i>	<i>Männlich n=72 Weiblich n=60</i>	<i>0,17</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>	<b>11,2</b> (8,4 – 14)	<b>11,7</b> (9,1 – 14,3)	<i>0,134</i>
<i>Größe (SDS)</i>	<b>0,1</b> (-1,1 – 1,1)	<b>0,8</b> (-0,3 – 1,9)	$<0,001$
<i>Größe (cm)</i>	<b>135,9</b> (128,5 – 143,4)	<b>141,0</b> (133,5 – 148,4)	$<0,001$
<i>Gewicht (SDS)</i>	<b>-0,4</b> (-1,2 – 0,4)	<b>1,6</b> (1,1 – 2,1)	$<0,001$
<i>Gewicht (kg)</i>	<b>38,8</b> (26,4 – 51,3)	<b>71,9</b> (49,2 – 94,7)	$<0,001$
<i>Taillenumfang (SDS)</i>	<b>-0,4</b> (-1,1 – 0,3)	<b>1,6</b> (1,2 – 2,0)	$<0,001$
<i>Taillenumfang (cm)</i>	<b>60,5</b> (53,9 – 67,2)	<b>86,2</b> (74,5 – 98,0)	$<0,001$
<i>BMI korrigiert (SDS)</i>	<b>-0,3</b> (-0,7 – 0,4)	<b>2,4</b> (1,9 – 2,9)	$<0,001$
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	<b>17,4</b> (14,8 – 19,9)	<b>28,5</b> (23,6 – 33,5)	$<0,001$
<i>HbA1c (%)</i>	<b>5,0</b> (4,7 – 5,3)	<b>5,0</b> (4,7 – 5,3)	<i>0,606</i>
<i>Natrium (mmol/l)</i>	<b>4,2</b> (3,95 – 4,5)	<b>4,3</b> (4,1 – 4,5)	<i>0,002</i>
<i>Blutdruck, syst. (mmHg)</i>	<b>108</b> (100,4 – 115,6)	<b>112</b> (102,4 – 121,6)	$<0,001$
<i>Blutdruck, diast. (mmHg)</i>	<b>65</b> (59,3 – 70,7)	<b>69</b> (63,4 – 74,6)	$<0,001$

## **3.2 EKG-Parameter der kardialen Repolarisation**

### **3.2.1 BMI-Abhängigkeit**

Der Vergleich der EKG-Parameter zwischen schlanken und adipösen Probanden ist in Tab. 5 dargestellt.

Vor der Untersuchung der gesamten Kohorte wurden die Parameter der kardialen Repolarisation zunächst nur bei den schlanken Studienteilnehmern analysiert. So sollten systematische Fehler durch Einflussfaktoren auf die kardiale Repolarisation vermieden werden, die möglicherweise nur bei adipösen und nicht bei schlanken Kindern vorkommen. Die Auswertung dieser Daten ergab, dass die folgend aufgeführten Effekte in geringerem Ausmaß auch bei den schlanken Kindern auftraten. Eine milde Korrelation des absoluten BMI mit der absoluten QT-Dauer ( $p=0,002$ ;  $r\ 0,34$ ), dem QT<sub>c</sub>-Intervall ( $p=0,05$ ;  $r\ 0,22$ ) und T<sub>pe</sub> ( $p=0,04$ ;  $r\ 0,22$ ) konnte bei den schlanken Probanden gesehen werden. Betrachtete man den alterskorrigierten BMI, gab es jedoch keine statistisch signifikante Korrelation. Es konnte eine schwache Korrelation zwischen den Parametern der elektrischen Inhomogenität mit dem korrigierten Hüftumfang (QT<sub>d</sub>  $p=0,04$ ;  $r\ 0,23$ ) und dem korrigierten Taillenumfang (QT<sub>d</sub>  $p=0,01$ ;  $r\ 0,3$ ) bei den schlanken Studienteilnehmern demonstriert werden.

Die übergewichtigen Kinder zeigten eine statistisch signifikante Verlängerung der Parameter der kardialen Repolarisation. Zudem wurde eine statistisch signifikante, in absoluten Zahlen jedoch geringfügige Prolongation der Parameter der kardialen elektrischen Inhomogenität festgestellt.

Zunächst fiel auf, dass Messungen von Parametern der kardialen Repolarisation in Ableitung V5 statistisch deutlichere Effekte als in Ableitung II ergaben.

Die Daten zeigten außerdem, dass der korrigierte BMI eine statistisch signifikante Korrelation mit den Parametern der allgemeinen kardialen Repolarisation aufwies, wohingegen der angepasste Taillenumfang am besten mit den Parametern der kardialen elektrischen Inhomogenität korrelierte.

Im Vergleich der Gruppe der schlanken Teilnehmer mit dem gesamten Kollektiv konnte gezeigt werden, dass eine relative Verlängerung der kardialen Repolarisation mit erhöhtem adjustierten BMI nur bei den adipösen Patienten in Wechselwirkung zu stehen scheint, wohingegen die Parameter der elektrischen Inhomogenität mit korrigiertem Hüft- und Taillenumfang sowohl bei schlanken als auch adipösen Patienten korrelieren.

**Tabelle 5 - EKG-Parameter; Gegenüberstellung von schlanken und adipösen Probanden**

<i>Parameter</i>	<i>Schlank [Mittel (SD)]</i>	<i>Adipös [Mittel (SD)]</i>	<i>p-Wert</i>
<i>QTc II</i>	407 (388,4 – 425,6)	411 (386,2 – 435,8)	0,240
<i>QTc V5</i>	398 (379,6 – 416,4)	408 (383,4 – 432,6)	0,001*
<i>QT II</i>	363 (337,1 – 388,9)	362 (334,65 – 389,35)	0,717
<i>QT V5</i>	356 (328,1 – 383,9)	360 (332,3 – 387,7)	0,312
<i>QT<sub>d</sub> II</i>	12 (3,0 – 20,99)	9 (0,6 – 17,4)	0,446
<i>QT<sub>d</sub> V5</i>	9 (3,2 – 14,8)	12 (4,2 – 19,8)	0,001*
<i>Tpe II</i>	68 (59,7 – 76,3)	70 (59,3 – 80,7)	0,335
<i>Tpe V5</i>	63 (55,9 – 70,1)	67 (56,95 – 77,05)	<0,001*

SD...Standard Deviation (Standardabweichung); II ... Messung in Ableitung II; V5 ... Messung in Ableitung V5;  
 \* ... statistisch signifikant

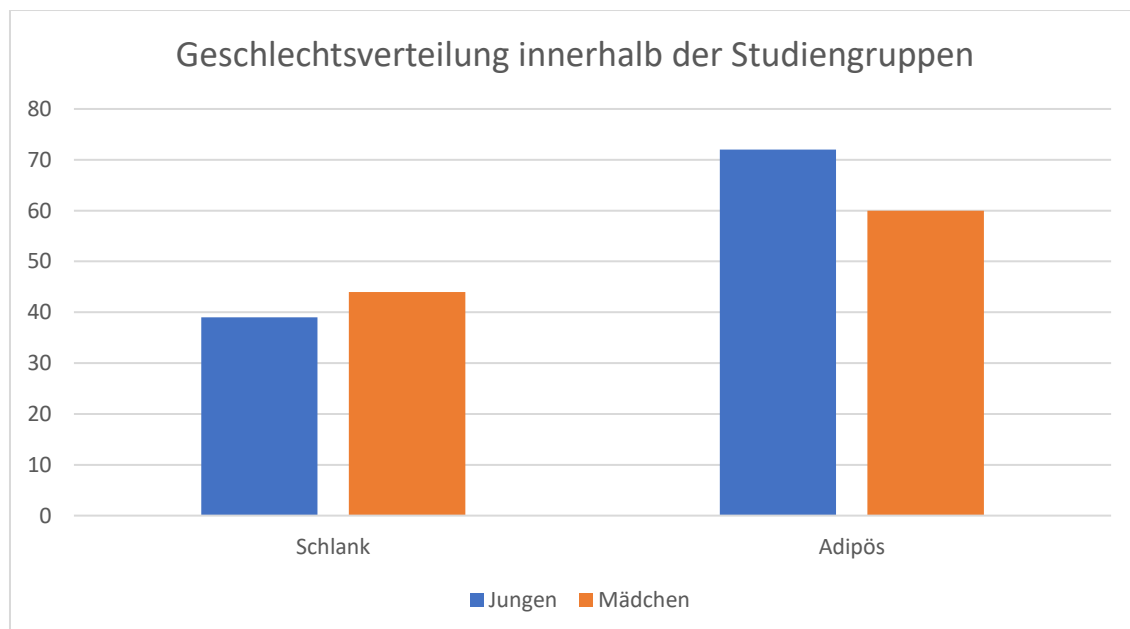
**Tabelle 6 - Korrelation der Parameter der kardialen Repolarisation mit Parametern kindlicher Adipositas (gesamte Kohorte).**

	BMI	(Taille korr.)	(Hüfte korr.)	(Hüfte/Tai lle	(BMI korr.)	(Größe korr.)	(Gewicht korr.)
	r / p-Wert	r / p-Wert	r / p-Wert	r / p-Wert	r / p-Wert	r / p-Wert	r / p-Wert
QT max II	0.093/ 0.177	0.087/ 0.206	0.068/ 0.322	0.030/ 0.660	0.034/ 0.625	0.020/ 0.771	0.041/ 0.551
QTc max II	0.070/ 0.312	0.022/ 0.752	0.005/ 0.940	0.070/ 0.308	0.026/ 0.701	0.014/ 0.834	0.020/ 0.776
Tpe max II	<b>0.014/ 0.041*</b>	0.003/ 0.966	0.014/ 0.839	0.083/ 0.225	0.053/ 0.442	0.027/ 0.699	0.030/ 0.661
QTd II	0.076/ 0.270	0.038/ 0.585	0.046/ 0.503	0.010/ 0.133	0.036/ 0.595	0.041/ 0.547	0.012/ 0.864
QT max V5	<b>0.171/ 0.012*</b>	0.020/ 0.775	0.033/ 0.633	0.034/ 0.625	0.078/ 0.255	0.002/ 0.973	0.061/ 0.378
QTc max V5	<b>0.186/ 0.006*</b>	<b>0.169/ 0.014*</b>	<b>0.148/ 0.031*</b>	0.076/ 0.268	<b>0.183/ 0.007*</b>	0.045/ 0.516	<b>0.164/ 0.017*</b>
Tpe max V5	<b>0.282/ &lt;0.001*</b>	<b>0.195/ 0.004*</b>	<b>0.181/ 0.008*</b>	0.033/ 0.627	<b>0.204/ 0.003*</b>	0.051/ 0.454	<b>0.188/ 0.006*</b>
QTd V5	<b>0.176/ 0.010*</b>	<b>0.189/ 0.006*</b>	<b>0.174/ 0.011*</b>	0.033/ 0.632	<b>0.194/ 0.004*</b>	0.072/ 0.295	<b>0.207/ 0.002*</b>
Tpe/QT V5	<b>0.249/ &lt;0.001*</b>	<b>0.253/ &lt;0.001*</b>	<b>0.238/ &lt;0.001*</b>	0.045/ 0.515	<b>0.235/ 0.001*</b>	0.082/ 0.231	<b>0.219/ 0.001*</b>

Korr. = alterskorrigiert; r = Pearson-Korrelations-Koeffizient. Hüfte = Hüftumfang; Taille = Taillenumfang;

\* signifikante Korrelation (beste Korrelation kardialer Parameter mit anthropometrischen Messgrößen)

### 3.2.2 Geschlechtsabhängigkeit



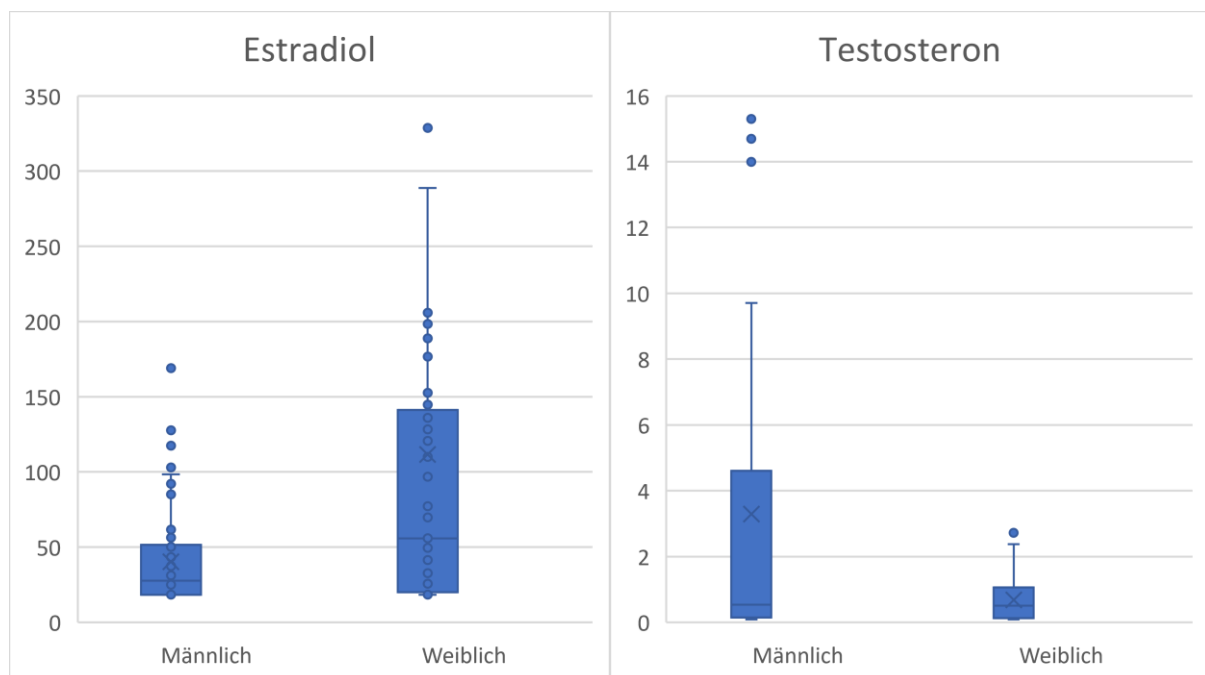
**Abb. 5 – Geschlechterverteilung innerhalb der Studiengruppen**

Mit einem Verhältnis von 10:11 in der schlanken und 6:5 in der adipösen Kohorte kann das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Probanden als ausgeglichen betrachtet werden.

Es zeigten sich in der Analyse der EKGs signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Dauer sowohl des absoluten als auch des frequenzkorrigierten QT-Intervalls mit längeren Intervallen bei den Mädchen. Für die Parameter der kardialen elektrischen Inhomogenität ( $QT_d$ ,  $T_{pe}$ ,  $T_{pe}/QT$ ) konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Zudem unterschieden sich erwartungsgemäß die Spiegel von Testosteron und Estradiol zwischen beiden Geschlechtern signifikant, wenngleich dabei die Korrelation zwischen Estradiolspiegel und der absoluten QT-Dauer gering war ( $p=0,007$ ;  $r\ 0,24$ ).

Die Untersuchung der  $QT_c$ -Dauer ergab keine Korrelation mit den Testosteron- ( $p=0,27$ ) oder Estradiolspiegeln ( $p=0,76$ ) bei den Probanden.



**Abb. 6 – Estradiol- und Testosteronspiegel (alle Probanden)**

**Tabelle 7 - Unterschiede der EKG-Parameter zwischen weiblichen und männlichen Probanden (gesamte Kohorte)**

<i>Parameter</i>	<i>Männlich [Mittelwert (SD)]</i>	<i>Weiblich [Mittelwert (SD)]</i>	<i>p-Wert</i>
<i>QTc II</i>	405 (382,4 – 427,6)	414 (392,3 – 435,7)	<b>0,002*</b>
<i>QT II</i>	357 (331,2 – 382,8)	369 (342,7 – 395,3)	<b>0,001*</b>
<i>Tpe II</i>	68,7 (58,6 – 78,8)	69,8 (60,2 – 79,4)	0,426
<i>QT disp. II</i>	11,9 (3,3 – 20,5)	13,0 (4,3 – 21,7)	0,357
<i>Tpe/QT II</i>	0,18 (0,16 – 0,2)	0,18 (0,16 – 0,2)	0,266
<i>QTc V5</i>	400 (375,9 – 424,1)	408 (387,2 – 428,8)	<b>0,010*</b>
<i>QT V5</i>	353 (325,4 – 380,6)	364 (337,2 – 390,8)	<b>0,004*</b>
<i>Tpe V5</i>	64,8 (55,1 – 74,5)	65,9 (57,1 – 74,7)	0,388
<i>QT disp. V5</i>	11,8 (4,0 – 19,6)	10,5 (3,9 – 17,1)	0,179
<i>Tpe/QT V5</i>	0,17 (0,15 – 0,19)	0,17 (0,15 – 0,19)	0,363
<i>Estradiol</i> <i>pmol/l</i>	40,2 (8,9 – 71,5)	141 (-109,9 – 391,7)	<b>&lt;0,001*</b>
<i>Testosteron</i> <i>nmol/l</i>	3,3 (-2,3 – 8,8)	0,7 (0,1 – 1,3)	<b>&lt;0,001*</b>

Werte in ms, sofern nicht anders angegeben; SD...Standard Deviation (Standardabweichung);  
II ... Messung in Ableitung II; V5 ... Messung in Ableitung V5; \* ... statistisch signifikant

## **4 Diskussion**

### **4.1 Ziel der Arbeit**

Die aktuelle Studie untersuchte den Einfluss kindlicher Adipositas auf Parameter der kardialen Repolarisation bei konsekutiv gesunden Probanden im Kindes- und Jugendalter. Das Anliegen war es dabei, Hinweise für ein potentiell arrhythmogenes Risiko zu detektieren und dessen Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas zu untersuchen. Im Folgenden werden die Ergebnisse unter aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen diskutiert.

### **4.2 Kernaussagen**

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab folgende Kernaussagen:

- (1) Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat einen signifikanten Einfluss auf die kardiale Repolarisation mit relativer Verlängerung des QTc-Intervalles und deutlicheren Auswirkungen bei weiblichen Probanden.
- (2) Alle Messwerte liegen innerhalb der altersentsprechenden Referenzbereiche.
- (3) Adipositas beeinflusst die kardiale elektrische Inhomogenität mit einem potentiell erhöhten arrhythmogenen Risiko.

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.3.1 Ableitung und Messwerte**

In unserer Studie zeigten sich die wesentlichen statistisch signifikanten Effekte in Ableitung V5. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass V5 hauptsächlich linksventrikuläre Aktionen widerspiegelt. Da bei Gesunden mit zunehmendem Alter der muskuläre Anteil des linken Ventrikels – im Vergleich zu einer physiologisch relativen rechtsventrikulären Dominanz beim Neugeborenen – überwiegt, bilden sich



elektrophysiologische Veränderungen hier besonders deutlich ab <sup>44</sup>. Ebenso verhält es sich bei Ableitung II, deren Vektor im Wesentlichen der Hauptausbreitungsrichtung der Erregung bei im überwiegenden Fall vorliegenden Steil- bzw. Indifferenztypen entspricht. Unklar bleibt jedoch nach unseren Ergebnissen, welche Ableitung die wertvollsten Messungen hinsichtlich eines proarrhythmogenen Risikos liefert.

Die aktuelle Literatur empfiehlt die Verwendung des längsten QT-Intervalles innerhalb aller Ableitungen eines EKG, um die Diagnose eines Long-QT-Syndromes stellen zu können.

#### **4.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Adipositas im Allgemeinen ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität im Erwachsenenalter assoziiert (siehe Abschnitt 1.1). Wie Nadeau et al. zusammenfassen, konnten bereits im Kindesalter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang mit vorbestehender Adipositas nachgewiesen werden <sup>45</sup>. Und auch im Erwachsenenalter korreliert die Höhe des BMI mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit <sup>46</sup>.

Dennoch ist der genaue Pathomechanismus der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch Adipositas noch immer nicht vollständig bekannt. Eine arrhythmogene Komponente konnte bisher nicht ausgeschlossen werden.

Es fanden sich übereinstimmend in Zusammenhang mit Adipositas im Kindesalter ein Anstieg der linksventrikulären Muskelmasse und Ausdehnung mit einhergehender Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion, eine Verbreiterung des epikardialen Fettgewebes mit reduzierter diastolischer Funktion und eingeschränkter

systolischer Funktion in Ruhe und unter Belastung, sowie eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Carotis mit dadurch bedingter reduzierter flussvermittelter Dilatation <sup>47</sup>.

Ein Ansatz zur Erklärung der pathophysiologischen kardialen Vorgänge bei Adipositas liegt in einer Verbreiterung der Schichtdicke des epikardialen Fettgewebes mit zunehmendem BMI <sup>48</sup>. Dieses führt zu einer Modifikation der atrialen Elektrophysiologie mit Einfluss auf die Dauer der Vorhoferregung (P-Dauer) und andere P-Wellen-Indizes <sup>49</sup>. Zu erwähnen ist, dass in der Literatur das epikardiale und das perikardiale Fettgewebe teils als Synonyme, teils als unterschiedliche Gewebe beschrieben werden.

Auch Sun et al. kommen zu dem Ergebnis, dass Übergewicht und Adipositas bereits im Kindesalter Einfluss auf verschiedene EKG-Parameter haben. Analog zu unserer Untersuchung ergaben sich geschlechtsabhängig höhere QT<sub>c</sub>-Werte bei den weiblichen Probanden, jedoch im Widerspruch zu unserer Arbeit nicht mit tatsächlich signifikantem Einfluss auf die QT<sub>c</sub>-Dauer <sup>50</sup>. Trotz Korrelation der Länge des QT- und QT<sub>c</sub>-Intervalls mit dem BMI ergaben unsere Untersuchungen bei keinem Patienten eine Verlängerung über die oberen Normalwerte hinaus.

Von potentiell klinischer Relevanz erscheint darüber hinaus, dass die Daten einen Anstieg bei den Parametern der transmuralen Dispersion (T<sub>pe</sub>) und der Veränderung der regionalen kardialen Repolarisation (QT<sub>d</sub>) mit steigendem korrigiertem BMI nur bei den adipösen Probanden zeigten. Unabhängig vom korrigierten BMI ergab sich bei allen Teilnehmern eine Korrelation von Taillen- und Hüftumfang mit erhöhten Parametern der elektrischen Inhomogenität am Herzen (T<sub>pe</sub>, QT<sub>d</sub>, T<sub>pe</sub>/QT).

Hier ergibt sich ein teilweiser Widerspruch zu den Ergebnissen in der erwachsenen Population: Nach Girola et al konnte keine Korrelation des QT-Intervalls mit dem BMI gezeigt werden und auch keine weiteren Zeichen einer anormalen regionalen

elektrischen Aktivierung. Es fand sich lediglich eine Korrelation zwischen QT<sub>c</sub> und QT<sub>d</sub> <sup>51</sup>.

Eine mögliche Ursache für die elektrische Inhomogenität bei adipösen pädiatrischen Patienten könnte eine Dysfunktion der kardialen autonomen Modulation mit einem Ungleichgewicht in Richtung Sympathikotonie und reduzierten parasympathischen Einflusses sein <sup>52</sup>.

Die These vom Überwiegen des Sympathikotonus bei adipösen Kindern insbesondere mit einer bestehenden Insulinresistenz stützen auch die Untersuchungen von Tascilar et al. <sup>53</sup>.

Dieses autonome Ungleichgewicht scheint hinsichtlich der Risikostratifizierung für arrhythmische Ereignisse bedeutsam zu sein. So sind in genetisch bedingten Arrhythmien die lokalen elektrischen Schwankungen eine Hauptursache für die Entstehung der Arrhythmien. Braschi et al. konnten eine Assoziation zwischen einer verlängerten T<sub>pe</sub>-Zeit und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Long-QT- und Brugada-Syndrom feststellen <sup>42</sup>. Bei Patienten mit einer bereits zuvor diagnostizierten kardialen elektrischen Inhomogenität sollte daher ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse in Betracht gezogen werden und unsere Daten zeigen eine erhöhte elektrische Inhomogenität bei adipösen Kindern.

Eine relative Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalles bei adipösen pädiatrischen Patienten scheint hinsichtlich der generellen Beeinträchtigung der kardialen Repolarisation jedoch kein Hauptrisikofaktor für Arrhythmien zu sein. In unserer Studie konnte kein einziger Proband mit einer pathologischen Verlängerung der QT- oder QT<sub>c</sub>-Zeit detektiert werden. Dies deckt sich mit vielen Studienergebnissen aus der Erwachsenenpopulation.

Aus den aufgeführten Daten könnte man also spekulieren, dass der Mechanismus für ein erhöhtes arrhythmogenes Risiko bei kindlicher Adipositas eher in der elektrischen

Inhomogenität während der kardialen Repolarisation als in einer reinen Verlängerung der kardialen Repolarisation liegt. Unklar bleibt jedoch aus den hier gezeigten Daten die klinische Bedeutung.

#### **4.3.3 Fettverteilungsmuster**

Berichten bei Erwachsenen zufolge spielt die Art der Fettverteilung bei Adipositas (abdominelles oder viszerales Fett versus Gesamtfettmasse) für das Ausmaß der QT-Verlängerung eine große Rolle, wie Park et al <sup>54</sup> berichteten.

Die aktuelle Studie analysierte einen abdominalen versus hüftbetonten Typ der Adipositas im Kindesalter, wobei sich kein signifikanter Einfluss der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster auf die kardiale Repolarisation feststellen ließ.

#### **4.3.4 Hormon-/Geschlechtsabhängigkeit**

Es ergab sich aus weiteren Untersuchungen in der erwachsenen Population die Annahme, dass die unterschiedlichen Typen von Körperfett ein schwankendes Potential zur Hormonproduktion aufweisen, mit z.B. höherer endokriner Aktivität des abdominalen Fettes (viszerales Fettgewebe) verglichen mit Fettdepots auf den Hüften (subkutanes Fettgewebe) <sup>55</sup>. Bei Kindern und Jugendlichen scheint es möglich, dass diese Effekte abhängig vom Pubertätsstadium weniger stark ausgeprägt sind.

Analog zu den Ergebnissen bei Erwachsenen scheint es auch in der pädiatrischen Population eine signifikante Assoziation des korrigierten Körpergewichtes mit der Länge des QT-Intervalls zu geben, was sich deutlicher bei den Mädchen darstellt. Es ergibt sich die Spekulation, dass die insgesamt längeren QT-Intervalle höheren Östrogenspiegeln geschuldet sind. Zudem bestehen deutlich geringere

Testosteronserumspiegel bei Frauen und Mädchen, die Berichten zufolge die QT-Zeit verkürzen <sup>30,56</sup>.

Die gesammelten Daten dieser Studie bestätigen diese Theorie nur teilweise. Die dargestellte Kohorte zeigte einen Einfluss von Estradiol auf die *absolute* QT-Zeit, jedoch scheint es weitere Einflussfaktoren zu geben, die diesen Effekt bei weiblichen Probanden in Korrelation mit steigender Herzfrequenz ausgleichen; das könnte auch erklären, warum die Daten keinen signifikanten Effekt von Estradiol auf die *korrigierte* QT-Zeit zeigten.

Ein erhöhter BMI in der Kindheit scheint darüber hinaus einer Hyperinsulinämie im Kindesalter vorauszugehen, die wiederum mit einer arteriellen Hypertonie im Erwachsenenalter assoziiert ist <sup>57</sup>.

Es wird ein Zusammenhang mit einer Insulinresistenz spekuliert, da eine niedrigere parasympathische Aktivität mit einer Insulinresistenz – vor allem bei weiblichen Probanden - assoziiert ist und das autonome Nervensystem mit der kardiorespiratorischen Fitness und einer Insulinresistenz in engem Zusammenhang steht, wie da Silva et al. feststellten <sup>29</sup>.

#### **4.4 Antworten auf die Fragestellung (1.4)**

***(1) Korrelieren die Parameter der kardialen Repolarisation mit den allgemein gültigen Indikatoren für Adipositas (BMI, Taillenumfang)?***

**Antwort:** Ja, für den BMI und Taillenumfang besteht eine Korrelation mit den Parametern der kardialen Repolarisation, jedoch ohne signifikanten Zusammenhang mit unterschiedlichen Fettverteilungsmustern bzw. dem Hüft-Taille-Verhältnis.

***(2) Wenn ja: Gibt es geschlechtsspezifische und/oder altersspezifische Unterschiede im Ausmaß der Korrelation?***

**Antwort:** Bezogen auf das Geschlecht gibt es deutlichere Effekte bei den Mädchen mit signifikant längerem QT- und QTc-Intervall, jedoch innerhalb der altersentsprechenden Normbereiche.

***(3) Lässt sich hieraus ein arrhythmogenes Risiko ableiten?***

**Antwort:** Unklar bleibt trotz unserer Untersuchungen das individuelle arrhythmogene Risiko, da anhand der gesammelten Daten keine quantitative Aussage zum Auftreten arrhythmischer Ereignisse möglich ist. Gleichwohl besteht ein potentiell Risiko mit Verlängerung der oben aufgeführten Parameter.

## **4.5 Limitationen**

Um den Effekt von Adipositas im Kindes- und Jugendalter auf die elektrophysiologischen Vorgänge am Herzen genauer zu untersuchen, ist eine weiterführende Forschung nötig. Limitierend in unserer Studie ist vor allem die enge Altersrange von 8 – 16 Jahren, die in künftigen Untersuchungen besonders um jüngere Altersklassen erweitert werden sollte. Zudem ist vor allem der hormonelle Einfluss nicht umfassend genug beurteilbar, da sich die untersuchten Kinder in unterschiedlichen, nicht hinreichend bekannten Pubertätsstadien befanden.

Auch wäre eine Follow-Up-Untersuchung hilfreich, in der man einer Gruppe mit begleiteter Gewichtsabnahme eine Kontrollgruppe gegenüberstellt, um die Reversibilität der EKG-Veränderungen zu analysieren. Blüher et al. konnten diesbezüglich bereits einen Anhalt dafür finden, dass sich eine Gewichtsreduktion positiv auf Parameter des autonomen Nervensystems auswirken kann mit besonderem Einfluss auf die parasympathischen Anteile<sup>58</sup>.

Wichtig ist es, die vorliegenden Daten mit Vorsicht zu behandeln und nicht fälschlicherweise gesunde Individuen lediglich anhand der gemessenen EKG-Parameter als gefährdet für eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation zu identifizieren. Allerdings ist es unumstritten, dass Adipositas mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter einhergeht. Hier sind weitere Untersuchungen nötig, um die Mechanismen hinter diesen Zusammenhängen zu verstehen. Die Ergebnisse unserer Studie könnten in diesem Bereich einige wichtige Daten ergänzen.

Unklar bleibt jedoch abschließend, ob die vorgenannten Faktoren das Risiko der Patienten für ventrikuläre Arrhythmien oder SCD vorhersagen können.

## **5 Zusammenfassung**

Adipositas im Kindes- und Jugendalter ist eine Erkrankung von anhaltend hoher Prävalenz und mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert. Hier stellen vor allem Erkrankungen des Herzkreislaufsystems einen erheblichen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität dar. Studien bei Erwachsenen zeigten mehrfach Hinweise für eine verlängerte Repolarisationsdauer mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod bei adipösen Patienten.

Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Potentialschwankungen bei Parametern der kardialen Repolarisation bereits im Kindesalter auftreten und im Zusammenhang mit dem Ausmaß von Übergewicht und Adipositas stehen. Hierzu erfolgte die prospektive Erfassung und Auswertung anthropometrischer und elektrokardiografischer Aufzeichnungen von 215 fortlaufend gesunden, freiwilligen Probanden im Alter von 8-16 über das LIFE child Forschungszentrum.

Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Repolarisationsparameter QTc, Tpe und QTd bei den adipösen verglichen mit den schlanken Teilnehmern mit einer deutlicheren Ausprägung der QT-Verlängerung bei den weiblichen Probanden. Jedoch befanden sich alle Werte noch innerhalb der altersentsprechenden Referenzbereiche. Dennoch konnte ein Zusammenhang kindlicher Adipositas mit einer erhöhten kardialen elektrischen Inhomogenität festgestellt werden, der mit einem potentiell erhöhten arrhythmogenen Risiko einhergeht.

Schlussfolgernd lässt sich die Aussage treffen, dass Adipositas bereits im Kindesalter Einfluss auf die kardiale Repolarisation mit relativer Verlängerung der QTc zeigt, die bei Patientinnen ausgeprägter erscheint, jedoch nie über die altersentsprechende Normwertgrenze hinaus.



Dabei hat diese Studie durchaus ihre Limitationen bei relativ geringer Teilnehmerzahl und kurzem Erfassungszeitraum. Weitere Studien sind erforderlich, um zum Beispiel die Reversibilität der Effekte unter Gewichtsverlust zu untersuchen. Auch lässt sich mit dieser Studie keine Aussage über die Vorhersagekraft der oben genannten Effekte für arrhythmische Ereignisse oder plötzlichen Herztod treffen.

## Literaturverzeichnis

1. Kurth B-M, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):736-743.
2. Wirz J, Schenk L, eds. *Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) 2003 - 2006: Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland: Bericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit*. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2008. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
3. Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damerow S, Schaffrath Rosario A. *Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends*; 2018. *Journal of Health Monitoring*; 1.
4. Rosario AS, Kurth B-M, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H. Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(4):341-349.
5. Keß A, Spielau U, Beger C, et al. Further stabilization and even decrease in the prevalence rates of overweight and obesity in German children and adolescents from 2005 to 2015: a cross-sectional and trend analysis. *Public health nutrition*. 2017;20(17):3075-3083.
6. Schienkiewitz A, Damerow S, Schaffrath Rosario A. *Prävalenz von Untergewicht, Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Einordnung der Ergebnisse aus KiGGS Welle 2 nach internationalen*

*Referenzsystemen: KiGGS Welle 2 - Gesundheitliche Lage von Kindern und Jugendlichen*; 2018. Journal of Health Monitoring; 3.

7. Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N. Versorgungs-Report 2015/2016: Kinder und Jugendliche. 2016:185-198.
8. Wirth A, Hauner H, eds. *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2013.
9. Lazarus R, Baur L, Webb K, Blyth F. Body mass index in screening for adiposity in children and adolescents: systematic evaluation using receiver operating characteristic curves. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(4):500-506.
10. Mast M, Körtzinger I, König E, Müller MJ. Gender differences in fat mass of 5-7-year old children. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(9):878-884.
11. Kirchengast S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age: An Evolutionary Point of View. *Journal of Life Sciences*. 2010;2(1):1-10.
12. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149(8):807-818.
13. Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M. Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2015;09(03):123-127.
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000;320(7244):1240-1243.

15. Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(6):549-558.
16. Wabitsch M, Kunze D. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter: verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 15.10.2015. 2015.
17. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *The Lancet*. 2002;360(9331):473-482.
18. Flechtner-Mors M, Thamm M, Wiegand S, et al. Comorbidities related to BMI category in children and adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV compared to the German KiGGS Study. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(1):19-26.
19. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International journal of obesity (2005)*. 2011;35(7):891-898.
20. Konnopka A, Dobroschke A, Lehnert T, König H-H. Die Kosten von Übergewicht und Adipositas in Deutschland – ein systematischer Literaturüberblick. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2018;80(5):471-481.
21. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2005;6(4):275-281.
22. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Archives of internal medicine*. 1987;147(10):1725-1728.

23. Giussani M, Antolini L, Brambilla P, et al. Cardiovascular risk assessment in children: role of physical activity, family history and parental smoking on BMI and blood pressure. *Journal of hypertension*. 2013;31(5):983-992.
24. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2014;7(12):1198-1205.
25. Kharod AM, Ramlogan SR, Kumar S, et al. Childhood obesity increases left-ventricular mass irrespective of blood pressure status. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(2):353-360.
26. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PloS one*. 2013;8(1):e54546.
27. Liao D, Rodríguez-Colón SM, He F, Bixler EO. Childhood obesity and autonomic dysfunction: risk for cardiac morbidity and mortality. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(10):342.
28. Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, Dengel DR. Relationships between heart rate variability, vascular function, and adiposity in children. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2007;17(3):165-171.
29. da Silva DF, Bianchini JAA, Antonini VDS, et al. Parasympathetic cardiac activity is associated with cardiorespiratory fitness in overweight and obese adolescents. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(4):684-690.
30. Gonzalez C, Sereday M de, Sinay I, Santoro S. Endocrine Therapies and QTc Prolongation. *CDS*. 2010;5(1):79-84.
31. Wütz D, Schätzle B, Balmer C. EKG-Interpretation bei Kindern: Ein Leitfaden für die Evaluation altersspezifischer Befunde. *Pädiatrie*(3):7-12.

- 32.Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A.  
Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric Cardiology*.  
1980;1979/80:123-131.
- 33.Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(12):1626-1630.
- 34.Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *European heart journal*. 1998;19(9):1391-1400.
- 35.Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2003;105(6):671-676.
- 36.Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):567-574.
- 37.Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(8):966-972.
- 38.Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, eds. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium*. 31., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl; 2010. Springer-Lehrbuch.
- 39.Anneken L, Baumann S, Vigneault P, et al. Estradiol regulates human QT-interval: acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *European heart journal*. 2016;37(7):640-650.
- 40.Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CNB. Sex Hormones and the QT Interval: A Review. *Journal of Women's Health*. 2012;21(9):933-941.

- 41.Arslan E, Yiğiner Ö, Yavaşoğlu İ, Özçelik F, Kardeşoğlu E, Nalbant S. Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2010;120(6):209-213.
- 42.Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel electrocardiographic parameters of altered repolarization in uncomplicated overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2011;19(4):875-881.
- 43.Papaioannou A, Michaloudis D, Fraidakis O, et al. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obesity surgery*. 2003;13(6):869-873.
- 44.O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram: part I: Age-related interpretation. *The American journal of emergency medicine*. 2008;26(4):506-512.
- 45.Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR, Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nature reviews. Cardiology*. 2011;8(9):513-525.
- 46.Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2010;18(2):377-383.
- 47.Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1309-1319.
- 48.Ozdemir O, Hizli S, Abaci A, Agladioglu K, Aksoy S. Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children. *Pediatric Cardiology*. 2010;31(6):853-860.
- 49.Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000477.

50. Sun G-Z, Li Y, Zhou X-H, et al. Association between obesity and ECG variables in children and adolescents: A cross-sectional study. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013;6(6):1455-1462.
51. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obesity research*. 2001;9(2):71-77.
52. Yontar OC, Karaagac K, Tenekecioglu E, Tutuncu A, Demir M, Melek M. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(8):2173-2178.
53. Taşçılar ME, Yokuşoğlu M, Boyraz M, Baysan O, Köz C, Dündaröz R. Cardiac Autonomic Functions in Obese Children - Original Article. *jcrpe*. 2011;3(2):60-64.
54. Park J-J, Swan PD. Effect of obesity and regional adiposity on the QTc interval in women. *Int J Obes*. 1997;21(12):1104-1110.
55. Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *The American journal of physiology*. 1995;269(1 Pt 1):E118-26.
56. Pecori Giraldi F, Manzoni G, Michailidis J, Scacchi M, Stramba-Badiale M, Cavagnini F. High prevalence of prolonged QT interval in obese hypogonadal males. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2011;19(10):2015-2018.
57. Zhang T, Zhang H, Li Y, et al. Temporal Relationship Between Childhood Body Mass Index and Insulin and Its Impact on Adult Hypertension: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2016;68(3):818-823.
58. Blüher S, Petroff D, Keller A, Wagner A, Classen J, Baum P. Effect of a 1-Year Obesity Intervention (KLAKS Program) on Preexisting Autonomic Nervous Dysfunction in Childhood Obesity. *Journal of child neurology*. 2015;30(9):1174-1181.



## **Anlagen**

### **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht.

Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Kamenz, den 25.11.2020

Anja Liebold

## **Publikationen**

**Paech C, Liebold A, Gebauer RA, Vogel M, Kirsten T, Dähnert I, Schauff M, Hiemisch A, Kiess W, Körner A.**

QT interval prolongation and electrical inhomogeneity of cardiac repolarization in childhood obesity.

## **Danksagung**

Mein großer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Christian Paech, der mir jederzeit bei Fragen zur Seite stand mit höchster Kompetenz und Geduld.

Allen an dieser Arbeit Beteiligten des LIFE Child Forschungszentrums, des Herzzentrums Leipzig sowie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin danke ich aufrichtig und hochachtungsvoll.

Besonders bedanke ich mich auch bei meiner Familie für Motivation, Geduld und Unterstützung in allen Phasen meines Studiums.